



TITLE:

ヘモグロビンは広い範囲のアミノ酸置換を受け入れてきた
(mutational robustnessを巡って
,1999年度後期基礎物理学研究所研究会「蛋白質-配列空間と構造空間
におけるダイナミクス-」)

AUTHOR(S):

森本, 英樹

CITATION:

森本, 英樹. ヘモグロビンは広い範囲のアミノ酸置換を受け入れてきた(mutational robustnessを巡って,1999年度後期基礎物理学研究所研究会「蛋白質-配列空間と構造空間におけるダイナミクス-」). 物性研究 2001, 75(4): 785-786

ISSUE DATE:

2001-01-20

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/96923>

RIGHT:

ヘモグロビンは広い範囲のアミノ酸置換を受け入れてきた。

“蛋白質-配列空間と構造空間におけるダイナミクス—” 京大基研 00-3-17

大阪大学大学院基礎工学研究科 森本英樹

分子進化の途上での、タンパク分子の1次構造上のアミノ酸置換速度は、タンパク分子によって大きく異なるが、例えばヘモグロビンでは、アミノ酸座位あたりの置換率が10億年で1を越えている。脊椎動物の起源を5億年前とすれば、これ以後に平均的に見て0.5回くらいはアミノ酸が置換されたことになる。ヒトヘモグロビン(Hb)の構造に基づいた酸素平衡機能の理解と、ヒトのミュータントHbの酸素平衡機能と安定性の知識に基づいて、軟骨魚類Hb(実際はシロザメとアカエイ)とヒトHbを比較すると、軟骨魚類と硬骨魚類やほ乳類が分岐して以来、機能や安定性に影響するようなアミノ酸置換が多数あり、分子進化の中立説で考えられているよりも、かなり広い範囲のアミノ酸置換が受け入れられていることに気がつく。おそらく、多くのタンパク分子で、同じような事情にあると思われる。たくさんの置換を受け入れることで、機能の分子進化が促進されると考えると、進化的な意義のあることである。軟骨魚類HbとヒトHbの構造を比較して、広い範囲のアミノ酸置換が受け入れられる事情を調べる。

ヒトHbも軟骨魚類Hbも $\alpha_2\beta_2$ 型4量体であり、COやO₂の結合に伴って構造変化する。CO結合型はCO結合型に、デオキシ型はデオキシ型に重なるので、立体構造が似ているばかりでなく、似たような構造変化をしている。したがって、立体構造上ほとんどのアミノ酸残基は対応がつく。

α 鎖と β 鎖の天然ミュータントHbのリストの合計507個の中、機能と安定性に異常のあるものは310個。大ざっぱに言って、アミノ酸置換の60%は大なり小なり性質の異常に結びつく。軟骨魚類のHbとヒトHbの1次構造の相同性は40%くらいであり、安定性に重要な $\alpha 1\beta 1$ 界面のアミノ酸の相同性は45%くらい、機能上重要な $\alpha 1\beta 2$ 界面では70%くらい、機能上も安定性からも重要なヘム近傍のアミノ酸で80%くらいなどとなっている。アミノ酸置換が機能異常に結びつく確率が高いが、一方で制約もかかっている。しかし、個々のアミノ酸置換を調べてみると、機能や安定性に大きな影響を与えるものも、少なからず見つかる。制約はかかっているが、意外に広い範囲がうけいれられている。

$\alpha 1\beta 1$ 界面と $\alpha 1\beta 2$ 界面の比較は興味深い。立体構造的には $\alpha 1\beta 1$ 界面は $\alpha 1\beta 2$ 界面より保存されている。 $\alpha 1\beta 1$ 界面のミュータントは、機能異常は小さく不安定になるが、 $\alpha 1\beta 2$ 界面のミュータントは機能異常が大きい安定である。1次構造では $\alpha 1\beta 2$ 界面の方が保存される。機能異常があるということは、アミノ酸置換による構造変化が大きいということで、機能異常が無いということは、その逆と考えて良い。従って、 $\alpha 1\beta 1$ 界面は、不安定になりながら、固い構造で置換速度をあまり下げないで、アミノ酸置換を受け入れていることになる。ミュータントHbのX線結晶解析では、構造上の変化は置換された部位の近傍にとどまることが多い。

立体構造をあまり変えずに、我慢してアミノ酸置換を受け入れるやり方は、 $\alpha 1\beta 1$ 界面にかぎらない。タンパク分子の立体構造を、アミノ酸1個1個を1ピースの、立体的なジグソーパズルの構造と考える。ジグソーパズルほどには、ひとつひとつの部品はぴったりははまってはいなくて、アミノ酸を1個置換して形をかえると、近傍を少しずつ変化させてこれを納めるが、全体にはあまり影響しないで我慢できるくらいには、ぴったりはまっている。この構造は、少し離れたところで、もう1個形を変えて、前の1個の時の無理を解消できるようなやりかたが、たくさんあるような構造である。各部分のぴったりはまってない程度を適当に設計すると、1箇所形を変えると、構造変化を遠くまで伝えるような構造も作れる。そんな構造をタンパク分子は持っていて、安定性を揺るがせがせながら、アミノ酸置換を受け入れている。生理的な、機能異常の受け入れ範囲も意外に広くて、アミノ酸がたくさん置換される。